

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Sig.

★ KNOL B05 .. 94-311011/39 ★ DE 4308504-A1
Combination of V rapamil and Trandolapril - acts synergistically in
the prophylaxis and therapy of insulin-resistance syndrome
KNOLL AG 93.03.18 93DE-4308504
(94.09.22) A61K 31/40, 31/275

A combination of Verapamil and Trandolapril in ratio 670:1 to 20:1
can be used in the prepn. of an agent to treat insulin resistance
syndrome

USE - The combination can be used to treat insulin-resistance
syndrome and halts the development of latent to manifest diabetes
e.g. to insulin resistant hypertonia forms and esp. to arteriosclerotic
sequelae and reduce the mortality rate of these diseases.

ADVANTAGE - The combination of the calcium antagonist
verapamil and the ACE inhibitor Trandolapril acts synergistically in
the treatment and prevention of insulin resistance syndrome.

(3pp Dwg.No.0/0)

C94-141362

1/14 WPIL - (C) Derwent

AN - 1994-311011 [39]

TI - Combination of Verapamil and Trandolapril - acts synergistically in
the prophylaxis and therapy of insulin-resistance syndrome

PA - (KNOL) KNOLL AG

PN - DE4308504 A1 19940922 DW1994-39 A61K-031/40 3p *

AP: 1993DE-4308504 19930318

- WO9421285 A1 19940929 DW1994-39 A61K-037/64

AP: 1994WO-EP00766 19940311

DSNW: AU BB BG BR BY CA CN CZ FI GE HU JP KG KP KR KZ LK LV MD MG MN

MW NO NZ PL RO RU SD SI SK TJ TT UA US UZ VN

DSRW: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL OA PT SE

- AU9463766 A 19941011 DW1995-04 A61K-037/64

FD: Based on WO9421285

AP: 1994AU-0063766 19940311



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 43 08 504 A 1

⑤① Int. Cl. 5:
A 61 K 31/40
A 61 K 31/275
// (A 61 K 31/40,
31:275)

②① Aktenzeichen: P 43 08 504.0
②② Anmeldetag: 18. 3. 93
④③ Offenlegungstag: 22. 9. 94

DE 43 08 504 A 1

⑦① Anmelder:
Knoll AG, 67061 Ludwigshafen, DE

⑦② Erfinder:
Hahn, Klaus-Juergen, Prof. Dr., 6800 Mannheim, DE;
Gries, Josef, Dr., 6706 Wachenheim, DE

⑤④ Neue Verwendung einer Kombination aus Verapamil und Trandolapril

⑤⑦ Es wird die Verwendung einer Kombination aus Verapamil und Trandolapril zur Vorbeugung und Behandlung des Insulinresistenz-Syndroms beschrieben.

DE 43 08 504 A 1

Beschreibung

Es ist bereits bekannt, daß der Ca-Antagonist Verapamil (Merck-Index 1989, Nr. 9851) und der ACE-Inhibitor Trandolapril (= N-(1S-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure, US-PS 4 933 361) blutdrucksenkende Eigenschaften besitzen. Dasselbe gilt für eine Kombination aus beiden Substanzen (DE 41 09 134).

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination aus Verapamil und Trandolapril im Verhältnis 670 : 1 bis 20 : 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung des Insulinresistenz-Syndroms.

Das angegebene Verhältnis bezieht sich auf Gewichtsteile. Bevorzugt ist ein Verhältnis von 300 : 1 bis 50 : 1.

In der Kombination kann das Verapamil in Form eines physiologisch verträglichen Salzes vorliegen. Zur Salzbildung mit Verapamil kommen insbesondere Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Amidosulfonsäure und Oxalsäure in Betracht. Bevorzugtes Salz ist das Hydrochlorid.

Das Trandolapril kann in der Kombination ebenfalls als Salz vorliegen. Da Trandolapril sowohl eine saure als auch basische Gruppe besitzt, kann es sowohl mit den oben genannten Säuren als auch mit physiologisch verträglichen Basen, wie Alkali- oder Erdalkalihydroxiden, Salze bilden. Bevorzugt ist das freie Trandolapril.

Kardiovaskuläre Erkrankungen, die unverändert die Mehrzahl der Todesfälle in den westlichen Ländern verursachen, unterliegen traditionell hauptsächlich folgenden drei Risikofaktoren: Hypertonie, Hypercholesterinämie und Rauchen. Daneben ist in den letzten Jahren das Insulinresistenzsyndrom (Synonym: Syndrom X, metabolic cardiovascular syndrome mit Hyperinsulinämie) als vierter Risikofaktor erkannt worden [Diabetes 37, 1595 (1988), J. Cardiovasc. Pharmac. 20 (Suppl. 8) S. 5—S. 10 (1992)]. Insulinresistenz ist definiert als eine pathophysiologische Situation, in der der Skelettmuskel nur noch reduziert auf Insulin anspricht, d. h. nur reduziert Glukose aufnimmt. Das führt kompensatorisch zu einer erhöhten Insulinproduktion, so daß eine Hyperinsulinämie resultiert. Aus diesem Zustand kommt es dann zu einem Übergang in den nicht insulinabhängigen Diabetes mit individuell stark wechselnder Progredienz. Es gilt inzwischen als wissenschaftlich gesichert, daß die bei diesem Syndrom auftretende Hyperinsulinämie durch die mitogene Wirkung des Insulins ein atherogenes Potential darstellt, das morphologische Veränderungen in der Gefäßwand (z. B. Koronarokklusion) zur Folge hat [J. Cardiovasc. Pharmac. 20 (Suppl. 11) S. 1—S. 16 (1992)]. Im Rahmen der Therapie kommt der Beachtung dieses metabolischen Syndroms besondere Bedeutung deshalb zu, weil inzwischen bekannt ist, daß pharmakotherapeutisch verwendete Diuretika und β -Blocker die Insulinresistenz fördern, Kalziumantagonisten dagegen metabolisch neutral sind und ACE-Inhibitoren die Insulinresistenz sogar abzuschwächen vermögen [J. Cardiovasc. Pharmac. 20 (Suppl. 11), S. 77—S. 84 (1992)]. Präklinische Befunde geben nun Hinweise dafür, daß eine Kombination eines ACE-Inhibitors und eines Kalziumantagonisten überraschenderweise nicht nur die Insulinresistenz bessern, sondern sogar zu einer Herstellung der normalen Insulinsensitivität führen.

Für die neue Indikation kann die Kombination in üblicher Weise oral verabfolgt werden.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Dosis zwischen 50 und 480 mg Verapamil und 0,2 bis 4 mg Trandolapril.

Die Kombination kann in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z. B. als Tabletten, Filmtabletten, Retardtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Pellets, Retardpellets oder Lösungen. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln und/oder Antioxidantien verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 10 bis 90 Gew.-%.

In der Kombination können sowohl Verapamil alleine als auch beide Einzelstoffe in retardierter Form vorliegen. Das Verapamil liegt vorzugsweise als Retardform und das Trandolapril in einer Instant-Release-Form vor.

Die pharmakologische Untersuchung der Kombination wurde an zwei verschiedenen Modellerkrankungen der Ratte durchgeführt, nämlich an der obesen Zucker-Ratte sowie an der spontan hypertensiven Ratte des Stroke-prone-Stammes (SHRSP). Die ZUCKER-Ratte wurde als Modell für die Insulinresistenz des Menschen verwendet, und sie ist durch die typischen Merkmale Hyperinsulinämie und reduzierte Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel in Gegenwart von Insulin gekennzeichnet. Hochdruck-Ratten weisen als Ausdruck der Glukose-Stoffwechselstörung eine erhöhte Ausscheidung von Glukose mit dem Harn (Glukosurie) auf.

Die Experimente wurden wie folgt durchgeführt:

1. Obese Zucker-Ratten erhielten an 14 aufeinanderfolgenden Tagen oral Trandolapril (1 mg/kg/Tag p.o.) oder Verapamil (20 mg/kg/Tag p.o.) oder die Kombination beider Substanzen in den vorgenannten Dosierungen. Als Kontrolle dienten placebobehandelte Tiere desselben Stammes. Von den so vorbehandelten Tieren wurde ein Skelettmuskel der Extremität (M. trochlearis) entnommen und in vitro 20 min in Gegenwart von Insulin (2 ml Units/ml) und metabolisch stabiler Desoxyglykose inkubiert. Gemessen wurde die pro Zeit in die Muskulatur aufgenommene Menge an 2 Desoxyglukose. Die Befunde sind in der Tabelle 1 dargestellt und zeigen, daß die Kombination von Verapamil und Trandolapril zu einer signifikant stärkeren Glukoseaufnahme in den Skelettmuskeln führt als bei Gabe von Trandolapril bzw. Verapamil allein. Die Glukoseaufnahme unter der Kombinationsbehandlung übertrifft sogar diejenige von gesunden Kontrolltieren (mageren Zucker-Ratten).

2. SHRSP wurden 16 Wochen lang täglich mit Verapamil (20 mg/kg/Tag p.o.) oder Trandolapril (0,03 mg/kg/Tag p.o.) oder der Kombination beider in den vorgenannten Dosierungen behandelt. Am Ende der Behandlung wurde die renale Glukoseausscheidung dieser Tiere im Vergleich zu placebobehandelten Kontrollen für 24 h

gemessen. Die in der Tabelle 2 dargestellten Ergebnisse zeigen, daß die Kombination die Glukosurie signifikant stärker reduziert als bei Behandlung mit dem Kalziumantagonisten oder dem ACE-Inhibitor allein.

Länger dauernde Anwendung einer Kombination des Kalziumantagonisten Verapamil und des ACE-Inhibitors Trandolapril führen bei Ratten mit einer Glukose-Stoffwechselstörung (Insulinresistenz) zu einer überraschenden protektiven Wirkung, die den Effekt der Gabe der Einzelsubstanz signifikant übertrifft. Das an diesen Modellen gefundene synergistische Verhalten beider Wirkstoffe läßt erwarten, daß diese Kombination erfolgreich bei der Behandlung des Risikofaktors Insulinresistenzsyndrom bei Menschen eingesetzt werden kann und in der Lage ist, die Entwicklung vom latenten zum manifesten Diabetes, beispielsweise zu insulinresistenten Hypertonieformen und insbesondere zu arteriosklerotischen Folgeerkrankungen, aufzuhalten und die Mortalitätsrate dieser Erkrankung zu senken.

Tabelle 1

Wirkung von Verapamil, Trandolapril und der Kombination auf die durch Insulin stimulierte Aufnahme von 2-Desoxyglukose (DG) in die Skelettmuskulatur der Zucker-Ratte (Mittelwerte)

Behandlung mit	Dosis (mg/kg/die p.o.)	DG-Aufnahme (p mol/mg Muskel (20 min))
Placebo	-	111
Verapamil	20	137
Trandolapril	1.0	176
Verapamil plus Trandolapril	20 + 1.0	214

Tabelle 2

Wirkung von Verapamil, Trandolapril und der Kombination auf die Glukosurie der SHRSP (Mittelwerte)

Behandlung mit	Dosis (mg/kg/die p.o.)	Glukosurie (mmol/kg/die)
Placebo	-	0.78
Verapamil	20	0.26
Trandolapril	0.03	0.44
Verapamil plus Trandolapril	20 + 0.03	0.12

Beispiel

In eine Hartgelatine kapsel wurden eine Verapamil-HCl-Retardtablette mit 120 mg Wirkstoff und ein Trandolapril-Granulat mit 0,5 mg nicht reardiertem Trandolapril gefüllt und anschließend die Kapsel verschlossen.

Patentanspruch

Verwendung einer Kombination aus Verapamil und Trandolapril im Verhältnis 670 : 1 bis 20 : 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung des Insulinresistenz-Syndroms.